

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. F. P. Gall)

**Langzeit-Pankreasgang-Okklusion
verschlechtert die entero-insuläre Achse
beim Hund
Plasma-VIP ist kein "Incretin"**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg**

vorgelegt von
Erich Gumbert
aus Erlangen/Mittelfranken

1984

1984 № 288

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. F. P. Gall)

Langzeit-Pankreasgang-Okklusion
verschlechtert die entero-insuläre Achse
beim Hund
Plasma-VIP ist kein "Incretin"

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Erich Gumbert
aus Erlangen/Mittelfranken

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr.Dr. P.O. Schwille
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINFÜHRUNG	1
MATERIAL UND METHODEN	2
ERGEBNISSE	4
DISKUSSION	7
ZUSAMMENFASSUNG	14
LITERATUR	15



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546217_0091

EINFÜHRUNG

Bisher ist die Funktion von Vasoaktivem Intestinalem Peptid (VIP), das von der Struktur her ein Mitglied der Secretin-Glucagon-Familie ist, als klassisches Hormon in der peripheren Blutzirkulation nicht nachgewiesen worden. Seine in vivo Freisetzungseigenschaften auf verschiedene Stimuli werden gegenwärtig in zahlreichen Laboratorien untersucht (Einzelheiten siehe Literatur 18). Die meisten Autoren stimmen überein, daß Glucose keinen Einfluß auf zirkulierendes VIP hat (2, 3). Es wurde aber auch über eine Erhöhung der glucosevermittelten Insulinfreisetzung durch VIP bei Pankreasperfusionsstudien berichtet (1). Von daher wurde für VIP eine "Incretin"-Rolle (endokriner Botschafter intestinalen Ursprungs mit insulinotropem Effekt; 14) vorgeschlagen (1).

Eine Ansprechbarkeit von Plasma-VIP auf erhöhte Blutglucose wird als Voraussetzung für die Erfüllung einer "Incretin"-Rolle betrachtet (4). Wir kennen keine Studien über VIP, die so angeordnet sind, daß die absoluten Plasmawerte und die integrierte VIP-Antwort sowohl auf orale wie auf intravenöse Glucose (in Dosen, die die Blutglucosespiegel imitieren sollen, welche durch die orale Glucose erreicht werden) mit den begleitenden absoluten oder integrierten Insulinwerten unter in vivo Bedingungen verglichen wurden. Darüber hinaus dürfte VIP eine Rolle als permissiver Faktor für die Insulinfreisetzung durch "Incretin" haben. Auch wurde ein möglicher VIP-Ausfall im Plasma in der bis jetzt seltenen Situation einer verschlechterten entero-insulären Achse nicht untersucht (4).

Um unser Wissen über Faktoren, die die entero-insuläre Achse beeinflussen, voranzubringen, wäre die Verfügbarkeit eines Tiermodells wünschenswert. Nach der Okklusion des Hauptpankreasganges mit Kleber entwickelt sich beim Tier (12) und beim Menschen (8) eine subtotale Atrophie des pankreatischen acinären Gewebes. Diese Situation wurde mit einer fast normalen Insulinsekretion und intravenösen Glucosetoleranz beschrieben (7, 9).

In der vorliegenden Studie zeigen wir, daß Pankreasgang-Okklusion vornehmlich die Menge des enteral stimulierten Insulins reduziert, ohne offenen Diabetes zu induzieren. Letzteres demonstriert die Eignung dieses Modells für die "Incretin"-Forschung. Wir sind jedoch nicht in der Lage, für VIP irgendeine Rolle aufzuzeigen. Das gilt auch für Somatostatin, ein anderes Peptid, dessen Status als klassisches Hormon noch geklärt werden muß.



MATERIAL UND METHODEN

I. Tiere

Es wurden elf männliche Beagle-Hunde mit einem Körpergewicht zwischen 13 und 23 kg verwendet, nachdem sie an Pawlow-Ständer gewöhnt waren. Alle wurden die ganze Zeit über mit einer käuflichen Laborkost gefüttert (Hundefutter, Latz-Purina; Emskirchen/Westdeutschland), dazu Leitungswasser ad libitum.

II. Chirurgische Verfahren

1) Scheinoperierte Kontrollen (Schein; $n = 6$):

Das Ausgangsgewicht betrug $18.0 \pm SD\ 3.4$ kg. In Pentobarbital (NEMBUTAL; Abbott, Ingelheim; 30 mg/kg intravenös) Anästhesie wurde eine mediane Laparotomie durchgeführt und der Magen und das kleine Intestinum dargestellt. Eine ungefähr 3 cm lange Incision wurde im Duodenum gegenüber dem Hauptpankreasgang gemacht und die intestinalen und abdominalen Wunden in der üblichen Weise vernäht.

2) Gangokklusion (Occ; $n = 5$):

Das Ausgangsgewicht betrug $17.6 \pm SD\ 1.2$ kg. Das unter 1) beschriebene Verfahren wurde durchgeführt, jedoch mit der zusätzlichen Injektion von 2 ml alkoholischem Prolamin Gel (ETHIBLOC; Ethicon, Norderstedt/Westdeutschland) in den Hauptpankreasgang. Die folgende acinäre Atrophie der Drüse (12, 8, 11) wurde durch die indirekte Bewertung der Verdauungskapazität aufgezeichnet. Hierfür wurde der Para-Aminobenzoesäure-Test (PABA-Test) (5) gewählt, wie für den Hund beschrieben (7). Nach dem chirurgischen Eingriff erhielten alle Tiere täglich oral eine Ersatztherapie für pankreatische Enzyme (PANKREON; Kali-Chemie, Hannover/Westdeutschland), die daraus bestand, eine Kapsel zu schlucken, welche ungefähr 3 g des granulierten Medikaments enthielt (1 g enthält 12 000 FIP Einheiten Lipase, 9000 FIP Einheiten Amylase, 800 FIP Einheiten Proteasen). Keiner der Hunde entwickelte eine Steatorrhoe oder Zeichen einer intestinalen Malabsorption während der zwölfmonatigen Beobachtungsperiode.

III. Glucose-Belastungs-Tests

- a) Orale Glucose (OGT): Zwölf Monate nach dem chirurgischen Eingriff unterzogen sich alle Hunde einem OGT (1.5 g/kg Körpergewicht, instilliert durch einen Magenschlauch).
- b) Intravenöse Glucose (iv-Glucose): Mindestens eine Woche nach dem OGT wurde Glucose intravenös als 40%ige Lösung mittels einer programmierten Pumpe (Constantomat; Pfrimmer, Erlangen/Westdeutschland) verabreicht. Die Dosen zielten darauf ab, die Blutglucose-Kurve zu reproduzieren, die vorher unter dem OGT beim gleichen Tier erhalten worden war. Dieses Verfahren wurde dadurch erleichtert, daß die Blutglucose in Intervallen von ungefähr zwei Minuten gemessen wurde.

Blut wurde aus einer antecubitalen Vene zu folgenden Zeitpunkten entnommen: -30, -20, -10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 und 180 Minuten. Es wurde in vorgekühlte Röhren abgefüllt, die 500 KIU Aprotinin, 1.2 mg EDTA oder 0.1 ml Citrat (siehe unten) pro ml Blut enthielten. Die Glucose wurde zum Zeitpunkt 0 Minuten verabreicht.

IV. Analysen

PABA im Citrat-Plasma wurde nach der Bratton-Marshall-Methode gemessen (7). Glucose wurde in EDTA-Plasma und Urin mit dem Beckman (Palo Alto/USA) Gluco-Analyser, im Ganzblut mit dem Papierstreifen Ames Dextrometer (Miles Laboratories, Elkhart/USA; Glucose-Oxidase-Technik) gemessen; Insulin (humanes Insulin als Standard), Somatostatin und VIP, alle in EDTA-Plasma, wurden radioimmunologisch durch etablierte Techniken (Insulin, 10; Somatostatin 6) bestimmt. Der VIP-Assay im unextrahierten Plasma wird etwas detaillierter charakterisiert: carboxyl-terminaler Kaninchen-Antikörper (Code Nr. I 604/001; UCB Brüssel/Belgien), Endverdünnung ungefähr 1 : 100 000, mit porcinem synthetischem VIP (Bachem, Bubendorf/Schweiz) als Standard und Tracer [Chloramin-T Oxidationstechnik; ein Reinigungsschritt auf einer SP Sephadex C-25 Säule, 0.9 x 30 cm, Eluierungsmittel 0.02 M Natriumbicarbonat, pH 8.0 (waschen) und 0.2 M Natriumbicarbonat, pH 8.0 (Desorption des Tracer VIP in einem einzigen Peak); spezifische Aktivität ungefähr 500 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$]. Alle Verdünnungen (Antibody, Standard, Plasma, Tracer) wurden in 0.05 M Phosphat-Puffer bei pH 7.5 durchgeführt, der pro Liter folgende Substanzen enthielt: 3.4 g humanes Serum Albumin "reinst" (Behring ORHA 20/21, Marburg/Westdeutschland), 3.77 g EDTA, 500 000 KIU Aprotinin. Das Totalvolumen pro Röhre betrug

0.5 ml bei allen Standardröhren, die 0.1 ml hormonfreies Plasma (QUSO Methode) enthielten. Die Incubationsperioden bei 4° C betrugen 48 Stunden ohne Tracer und 48 Stunden mit Tracer. Die Nachweisgrenze beträgt 1 pg, die ID₅₀ ungefähr 85 pg/ml. Es besteht keine Kreuzreaktivität mit dem strukturell verwandten Secretin, mit Gastrischem Inhibitorischem Polypeptid (GIP), mit Glucagon und mit nicht verwandten Peptiden (Gastrin, sulfatiertem Cholecystokinin 20 - 33, Insulin, Somatostatin etc) bis zu 10 ng/ml. Der Assay entdeckt exogen infundiertes VIP (0, 0.5, 1.0, 2.0 µg/kg/h) im Plasma der Ratte in einer dosisabhängigen Art (<10 , $61 \pm \text{SEM } 17$, 120 ± 20 , 339 ± 111 pg/ml). Werte von <10 - 100 pg/ml Plasma-VIP werden beim Hund und beim Menschen als normal betrachtet.

V. Darstellung der Daten

Die Differenz zwischen den Blutspiegeln, die entweder durch den OGT oder die iv-Glucose erreicht werden, wird als Widerspiegelung der entero-insulären Achse betrachtet. Die integrierten Werte der Glucose und Hormone werden aus Flächen über dem Mittel der drei Basalwerte mittels der Trapezoid-Methode berechnet. Bei Normalverteilung der individuellen Werte werden, wenn nicht anders angezeigt, Mittelwerte $\pm$ SEM angegeben. Beim PABA-Test und bei Nicht-Normalverteilung der Werte werden Mediane und Bereiche angegeben. Die Signifikanz der Unterschiede ($p < 0.05$) wurde mit dem nicht-parametrischen U-Test errechnet (16).

ERGEBNISSE

1. Allgemeine klinische Daten

Alle Tiere zeigten ein vollkommen normales Trink- und Freßverhalten während der zwölfmonatigen Beobachtungsperiode. Nach dieser Periode war das mittlere Körpergewicht bei Schein-Hunden auf $19.6 \pm \text{SD } 3.7$ kg leicht angestiegen, während es bei Occ-Hunden unverändert bei $17.0 \pm \text{SD } 1.8$ kg blieb. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Der PABA-Test als ein Indikator der Verdauungskapazität des exokrinen Pankreas war bei allen Occ-Hunden stark reduziert. Besonders im späteren Verlauf dieses Tests bestand keine Überlappung zwischen den zwei experimentellen Gruppen (Abb. 1). Die Glucosekonzentrationen in spontan gelassenem Urin schwank-

ten zwischen 22 - 27 mg/dl (Schein-Hunde) und 15 - 23 mg/dl (Occ-Hunde).

2. Plasma Glucose und Hormone in Antwort auf eine Glucose-Belastung (Abb. 2)

a) OGT: Die basale Glucose war nicht unterschiedlich bei Schein- und Occ-Hunden (85 ± 2 gegenüber 89 ± 2 mg/dl). In beiden Gruppen war der Blutglucose-Peak (183 ± 15 gegenüber 258 ± 26 mg/dl) nach 75 Minuten erreicht. Bei Occ-Hunden waren alle Werte zwischen 30 und 90 Minuten und bei 180 Minuten signifikant höher ($p < 0.05$ und kleiner) als bei Schein-Hunden.

Basales Insulin war auch nicht signifikant unterschiedlich (Schein: 9 ± 2 , Occ: 5 ± 2 μ U/ml). Der Insulin-Peak bei Schein-Hunden (234 ± 20 μ U/ml; 75 Minuten) stimmte mit dem Glucose-Peak überein, während bei Occ-Hunden zwei Insulin-Peaks erschienen (40 ± 20 und 37 ± 4 μ U/ml bei 30 und 120 Minuten, respective). Der ganze Insulin-Verlauf lag auf einem sehr viel niedrigeren Niveau als bei Schein-Hunden ($p < 0.05$ und kleiner, bei den Beobachtungspunkten 15, 45, 60, 75 und 90 Minuten).

Basales VIP schwankte bei allen Hunden zwischen 24 und 59 pg/ml. Die mittleren basalen Werte bei Occ-Hunden (50 ± 2 pg/ml) und bei Schein-Hunden (38 ± 5 pg/ml) unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In keiner der zwei Gruppen war eine klare Antwort von VIP auf OGT zu sehen, obwohl es den Anschein hatte, daß im Vergleich mit VIP während der iv-Glucoseverabreichung (siehe Abschnitt 2b) ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg zu sehen war.

Genau das gleiche gilt für Somatostatin, wo sich die mittleren basalen Werte in den beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander unterschieden: Schein 45 ± 3 , Occ 40 ± 2 pg/ml. Die Somatostatin-Antwort während OGT erschien als ein Anstieg in beiden Gruppen.

b) iv-Glucose: Wie bei den OGT unterschieden sich die Basiswerte für Glucose bei den Schein-Hunden (86 ± 2 mg/dl) und Occ-Hunden (93 ± 4 mg/dl) nicht. Aus den Blutglucose-Kurven, die bei Schein- und Occ-Hunden erzielt wurden, ist erkenntlich, daß mit der beschriebenen Technik (siehe Methoden) der Glucoseverlauf unter OGT fast vollkommen mit der iv-Glucoseverabreichung nachvollzogen wurde.

Die basalen Insulinwerte (Schein: 9 ± 2 μ U/ml; Occ: 5 ± 1 μ U/ml) waren wieder in derselben Größenordnung wie unter OGT. Unter iv-Glucose zeigte die Insulinfreisetzung in beiden Gruppen ein nahezu biphasisches Muster. Ausgehend vom theoretischen Konzept der entero-insulären Achse waren die

Insulinkonzentrationen erwartungsgemäß bei Schein-Hunden bei mehreren Beobachtungspunkten klar niedriger (um einen Faktor von 2 - 2.5) als jene, die unter OGT gemessen wurden. Im Gegensatz dazu verlief die Insulinkurve bei Occ-Hunden ungefähr parallel zu der, die unter OGT beobachtet wurde. Aber die Insulinkonzentration war, verglichen mit Schein-Hunden, bei den Beobachtungspunkten 60, 75 und 90 Minuten niedriger. Basales VIP war bei Schein-Hunden (47 ± 5 pg/ml) und bei Occ-Hunden (50 ± 6 pg/ml) vergleichbar, während VIP nach iv-Glucoseverabreichung abzunehmen schien. Basales Somatostatin war ebenfalls nicht unterschiedlich bei Schein-Hunden (52 ± 9 pg/ml) und Occ-Hunden (44 ± 4 pg/ml), und auf Glucose erfolgte ein Abfall unter Basalwerte.

3. Integrierte Glucose und Hormone während OGT und iv-Glucose (Tabelle 1)
- Bei Occ-Hunden war die mediane Glucosefläche während der zwei verschiedenen Arten der Glucoseverabreichung ungefähr 70 und 60 Prozent größer als bei Schein-Hunden. Dies reflektiert den Grad der Glucose-Intoleranz bei Occ-Hunden. Im Gegensatz dazu war das beachtliche Defizit im Insulin-Ausstoß bei Occ-Hunden nur nach OGT erkenntlich (der Median betrug ungefähr 36% der Schein-Hunde), während nach iv-Glucose das Insulindefizit nur mittelmäßig war (der Median betrug ungefähr 80% der Schein-Hunde; Unterschied nicht signifikant). Auch war unter OGT erkenntlich, daß der VIP-Ausstoß fast unverändert war (beide Gruppen), während unter iv-Glucose ein Netto-VIP-Abfall zu beobachten war. Die jeweiligen Verläufe für Somatostatin (OGT, iv-Glucose) waren jenen für VIP ähnlich.

4. Entero-insuläre Achse von Glucose und Hormonen

Die Quantifizierung der entero-insulären Achse bei Schein- und Occ-Hunden, wiedergegeben durch den Unterschied zwischen den Ergebnissen während OGT und iv-Glucose, ist in Tabelle 2 dargestellt. Außer für Insulin zu den Beobachtungspunkten 45, 60 und 75 Minuten, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Hundegruppen zu irgendeinem Beobachtungspunkt.

Dieses Ergebnis zeigt auch, daß die Mediankurven für Glucose, VIP und Somatostatin ungefähr parallel zueinander verlaufen (Daten sind nicht gezeigt). Die integrierten Werte (Fläche) von Glucose, VIP und Somatostatin unterschieden sich ebenfalls nicht, während das integrierte Insulin reduziert war ($p = 0.05$; Daten nicht gezeigt).

DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß die Langzeit-Pankreasgang-Okklusion beim Hund mit einem normalen Körpergewicht und keinen Zeichen der intestinalen Maldigestion oder Malabsorption verbunden ist. Auch gibt es keinerlei offene Anzeichen für Diabetes, denn die Nüchternblutglucose und Urin-glucose sind normal. Die exokrine Pankreasfunktion bei Occ-Hunden ist mehr oder weniger verlorengegangen, wie durch den PABA-Test gezeigt wird (Abb. 1). Keine Information haben wir über den funktionellen Zustand zum Beispiel der Transportkapazität der Dünndarm-Mucosa, des Metabolismus der Leber und glucoseverwertender peripherer Gewebe. Deshalb bleibt unklar, ob die höheren Blutglucosewerte nach OGT bei Occ-Hunden (relativ zu Schein-Hunden) das Ergebnis eines beschleunigten Darm-Lumen-zu-Blut-Transportes von Glucose, eines Insulindefizits, das aus einer verschlechterten Übermittlung eines insulinogenen Darmsignales zu den pankreatischen B-Zellen resultiert, einer verschlechterten Glucoseaufnahme in peripheren Organen sind, oder ob sie der Ausdruck einer Kombination dieser möglichen Veränderungen sind. Aus der verfügbaren Literatur gibt es bis jetzt keine Hinweise, daß der Gangokklusion, wie sie hier praktiziert wird, irgendwelche Änderungen in den Funktionen von anderen Organen als dem Pankreas folgen. Jedoch sollte ein Krankheitsbild mit dokumentierter Verschlechterung der entero-insulären Achse, nämlich "non-insulin-dependent diabetes" (6), mit seiner Vielfalt von vergesellschafteten Fehlregulationen in extrapankreatischen Organen beachtet werden, wenn metabolische Ergebnisse, die mit dem Occ-Verfahren erzielt wurden, interpretiert werden.

Unsere Daten über den Insulinfreisetzungsverlauf nach OGT und iv-Glucose (Abb. 2) erlauben die Folgerung, daß ein "Incretin"-Effekt auf die Insulinsekretion, wie man ihn bei Schein-Hunden sieht, bei Occ-Hunden vollständig fehlt, und daß weder VIP- noch Somatostatin-Plasmawerte dieses Phänomen erklären helfen können. Obgleich das relative Insulindefizit (vis-a-vis Schein-Hunden), das unter iv-Glucose bei Occ-Hunden gesehen wird (Abb. 2), ähnlich dem Diabetes ist, mag der vorherrschende Defekt bei diesen Tieren bei Faktoren lokalisiert sein, die die entero-insuläre Achse darstellen und dabei die Insulinsekretion der B-Zellen während intra- und transintestinales Glucoseflux kontrollieren. Eine weitere Unterstützung für diese Vermutung kommt von dem nur nicht signifikant erniedrigten integrierten Insulin während

iv-Glucose bei den Occ-Hunden (Tabelle 2). Dies mag uns gestatten, die pankreatische Atrophie aufgrund des Occ-Verfahrens - eine gegenwärtig häufig studierte Technik bei Tiermodellen und bei Patienten, die sich einer Pankreasoperation unterziehen - der Liste von Störungen, die mit einem "Incretin"-Defizit verbunden sind, hinzuzufügen. Es mag auch als ein Modell für die Erforschung der entero-insulären Achse dienen.

Die Peptid-Hormone, die als potentielle "Incretine" untersucht wurden, schließen auch die strukturell verwandten Mitglieder der Secretin-Glucagon-Familie ein: GIP (synonym Glucose-dependent Insulinogenic Peptide), Glucagon, Secretin und VIP. Während GIP, der bis jetzt stärkste "Incretin"-Kandidat, nur als ein "Incretin" unter anderen betrachtet wird (4), kann A-Zell Glucagon ausgeschlossen werden. Denn mit einer oralen Glucosebelastung nehmen seine Plasmaspiegel ab, vorausgesetzt der gebrauchte Radioimmunoassay zur Glucagonmessung ist C-terminal spezifisch (9). Leider stehen für die vorliegende Studie keine Daten über GIP zur Verfügung. Diese Substanz wird gegenwärtig in einem Wiederholungsexperiment mit dem Occ-Verfahren studiert, das 24 Monate dauern wird.

Ein möglicher Beitrag von Secretin zur "Incretin"-Stimulation ist unseres Wissens nicht studiert worden, möglicherweise weil ein verlässliches Radioimmunoassay zur Plasma-Secretin-Messung fehlt. Dies dürfte sich jedoch mit dem Aufkommen von hochsensitiven Methoden ändern.

Eine permissive Rolle für den Ausdruck einer "Incretin"-Aktion auf sowohl basales wie post-glucose Insulin kann VIP nicht zugeschrieben werden. Wäre dies der Fall, so wäre erniedrigtes oder sogar fehlendes basales VIP bei Occ-Hunden, die ein "Incretin"-Defizit zeigen (siehe oben), erwartet worden. Das Fehlen einer VIP-Antwort auf Glucose (Abb. 2) und die Abwesenheit eines VIP-Peaks, ausgedrückt als die Differenz von Plasma-VIP während OGT minus Plasma-VIP während iv-Glucose zu Zeitpunkten, wo Insulin (in gleicher Weise dargestellt) erniedrigt ist (Tabelle 2), schließt VIP selbst als einen "Incretin"-Faktor beim Hund aus, obgleich es als solcher bei der Ratte vorgeschlagen worden ist, aber ohne Betrachtung der entero-insulären Achse (1). Obwohl hypertonische Glucose-Stimulation von VIP bei gastrektomierten Menschen beobachtet worden ist (17), stimmt unser Ergebnis von unverändertem VIP unter oraler Glucose, die die intra-intestinale und Blut-Osmolalität normal läßt (P. O. Schwillie; unpublizierte Daten), mit den meisten Autoren überein (2, 3). Deshalb muß der "Incretin"-Charakter der Mitglieder der

Secretinfamilie nur im Falle des Secretins geklärt werden.

Somatostatin ist ein dokumentierter Insulin-Inhibitor und ist nicht als ein möglicher Faktor der entero-insulären Achse diskutiert worden. Eher als ein echtes Hormon wird es als ein paracrin wirksames Peptid betrachtet, und aufgrund seines Vorkommens im Nervengewebe (13, 18) als wichtiger Neurotransmitter, wie es für VIP gilt (13). Jedoch dürfte auch dieses Peptid unter jenen wegfallen, die mit "incretin"-ähnlichen Effekten interferieren, da Somatostatin bei Occ-Hunden nicht klarer ansteigt als bei Schein-Hunden nach oraler Glucose.

LEGENDE

Abbildung 1:

Resultate (1 Jahr nach Operation) des Para-Aminobenzoe-Säure-Testes (PABA) zur indirekten Bewertung der exokrinen Pankreasfunktion bei Beagle-Hunden, die scheinoperiert (sham; n = 6) oder Pankreasgang okkludiert (occ; n = 5) wurden. Die Daten sind Mediane und Bereiche der individuellen Werte (schraffierte Flächen). Die Sternchen bezeichnen $p < 0.05$ (*) und $p < 0.01$ (**) gegenüber den Schein-Hunden. Eine fehlende Überlappung in der späteren Verdauungsperiode sollte beachtet werden.

Abbildung 2:

Blutglucose und Plasma-Freisetzungsmuster von Insulin, VIP und Somatostatin bei scheinoperierten Hunden (SHAM-op) und Pankreasgang okkludierten Hunden (DUCT OCCLUSION) nach OGT und iv-Glucose ($\downarrow$). Letztere zu Dosen, welche darauf abzielten, die Blutglucosewerte zu erreichen, die während der OGT bei jedem einzelnen Hund erreicht wurden. Die Werte sind Mittelwerte $\pm$ SEM. Die Sternchen besagen $p < 0.05$ und kleiner gegenüber Schein-Hunden (Glucose: OGT; Insulin: OGT, iv-Glucose).

Tabelle 1:

Integrierte Werte (Fläche $\times 10^{-3}$) für Glucose, Insulin, VIP und Somatostatin nach oraler Glucosebelastung (OGT) oder intravenöser (iv) Glucose (Einzelheiten siehe Legende von Abb. 2 und Methoden) bei scheinoperierten (sham; n = 6) und Pankreasgang okkludierten Hunden (occ; n = 5). Die Daten sind Mediane und Bereiche (darunter) der individuellen Werte.

Tabelle 2:

Darstellung der entero-insulären Achse (Differenz zwischen den Werten, die einerseits während der oralen Glucose, andererseits während der intravenösen Glucose bei den einzelnen Hunden erhalten wurden) für Insulin, VIP, Somatostatin und für die zugrundeliegende Glucose bei scheinoperierten (sham; n = 6) und Pankreasgang okkludierten (occ; n = 5) Hunden. Man sollte beachten, daß nur Insulin bei Occ-Hunden bei einigen Beobachtungspunkten vermindert ist, während Insulin bei Schein-Hunden Peak-Werte erreicht. Die Daten sind Mediane und Bereiche (darunter) von individuellen Unterschieden (s. oben). Basal: errechnet als Mittelwert aus drei Werten vor Glucosebelastung.

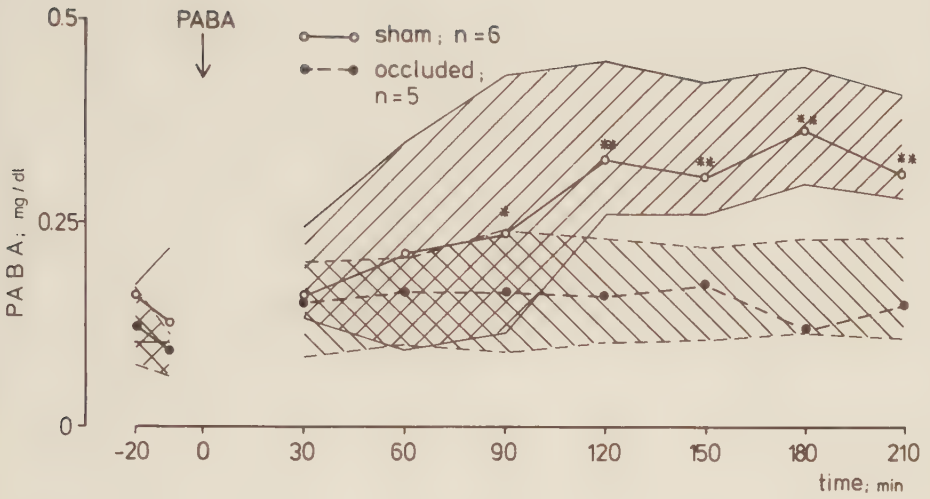


Abbildung 1

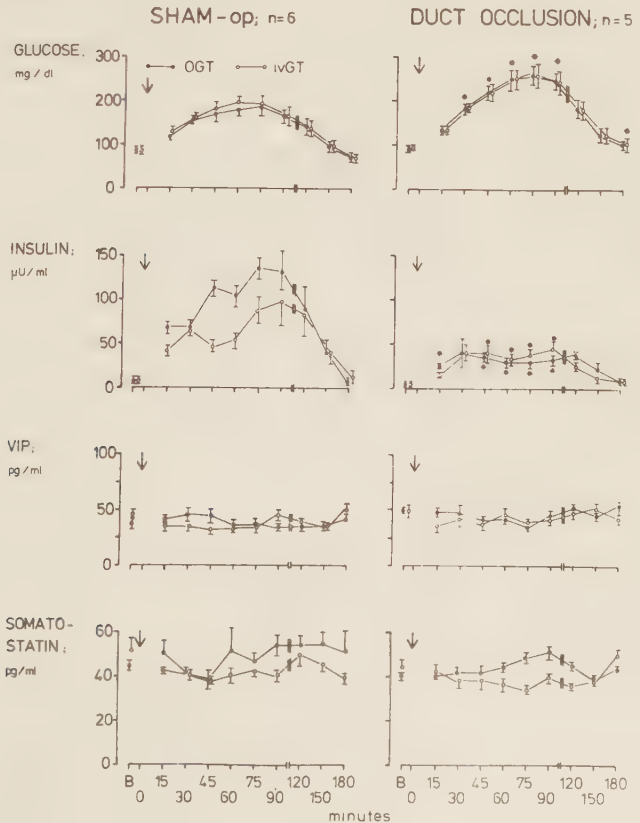


Abbildung 2

Tabelle 1

	OGT		iv glucose	
	Sham	Occ	Sham	Occ
GLUCOSE	9.3 4.5 - 13.8	15.3 ^b 5.7 - 26.3	8.9 5.3 - 14.0	14.3 ^b 6.3 - 29.2
INSULIN	12.1 4.7 - 25.9	4.3 ^b 2.8 - 5.6	5.4 3.4 - 21.2	4.3 2.5 - 5.2
VIP	0.03 -1.0 - 1.1	0.2 -2.0 - 0.4	-1.3 -4.8 - 0.4	-1.3 -3.1 - 1.2
SOMATOSTATIN	0.5 0.3 - 2.6	0.4 0.2 - 1.5	-0.7 -10.4 - 1.4	-0.7 -1.7 - 0.1

a: $p < 0.05$;b: $p < 0.01$; versus Sham

Tabelle 2

	Basal	15	30	45	60	75	90	120	150	180 min	
GLUCOSE; mg/dl	Sham	0	-4	-10	-17	-16	-11	0	1	-5	-3
		-4 - 1	-22 - 2	-13 - 6	-26 - -1	-28 - 3	-16 - 5	-11 - 16	-5 - 20	-14 - 12	-8 - 23
	Occ	-3	-10	-12	-8	-8	1	15	6	6	-2
		-8 - -1	-20 - 15	-28 - 35	-19 - 33	-37 - 40	-34 - 44	-36 - 32	-21 - 21	-22 - 13	-14 - 5
INSULIN; μ U/ml	Sham	-1	20	6	65	58	32	32	0	-1	-3
		-4 - 5	-5 - 87	-80 - 83	17 - 114	8 - 77	4 - 105	-79 - 112	-66 - 73	-9 - 13	-13 - 4
	Occ	-1	8	-9	2 ^b	-1 ^a	-13 ^b	-1	5	5	0
		-6 - 2	6 - 27	-44 - 64	-51 - 13	-27 - 18	-21 - 8	-74 - 16	0 - 32	-19 - 29	-7 - 3
VIP; pg/ml	Sham	-12	3	14	5	4	-2	-4	-5	-2	-9
		-32 - 19	-7 - 22	-20 - 39	-12 - 50	-24 - 23	-15 - 19	-51 - 5	-14 - 8	-12 - 14	-46 - 30
	Occ	-6	2	3	-2	3	0	6	-5	-2	14
		-12 - 11	-9 - 52	-27 - 61	-11 - 25	-26 - 15	-11 - 5	-11 - 27	-10 - 30	-23 - 14	-7 - 28
SOMATOSTATIN; pg/ml	Sham	-4	10	0	-1	2	7	15	12	13	12
		-52 - 15	-19 - 22	-10 - 16	-23 - 25	-28 - 73	-18 - 20	-6 - 30	-28 - 37	1 - 50	-18 - 58
	Occ	1	-5	4	3	9	16	12	10	5	-10
		-6 - 14	-9 - 11	-11 - 20	-14 - 17	-4 - 16	0 - 21	2 - 19	1 - 17	-3 - 7	-15 - 5

a: $p < 0.05$; b: $p < 0.01$; versus Sham

ZUSAMMENFASSUNG

Langzeit-Pankreasgang-Okklusion verschlechtert die entero-insuläre Achse beim Hund - Plasma-VIP ist kein "Incretin".

Die VIP-Antwort sowohl auf orale Glucosebelastung (OGT) als auch auf intravenöse Glucose (iv-Glucose), die darauf abzielte, die Plasmaglucosespiegel zu reproduzieren, die nach OGT erreicht wurden, wurde bei trainierten, völlig wachen, scheinoperierten Hunden (Schein; n = 6) und bei Hunden, die eingangs (12 Monate vor den Glucoseexperimenten) einer Pankreasgang-Okklusion (Occ; n = 5) mit der Prolaminklebertchnik unterzogen worden waren, untersucht. Vor den Glucosestudien wurde eine subtotale Reduktion der exokrinen Pankreasfunktion durch indirekte Auswertung mit dem Para-Aminobenzoe-Säure-Test (PABA-Test) festgestellt, dabei aber keine Anzeichen von Diabetes entdeckt.

Die zwei Studien mit Glucosebelastung, welche die Plasmafreisetzung von Insulin, VIP und Somatostatin aufzeigen sollten, wie sie durch enterale Signale (dargestellt durch die Differenz der Plasmapeptidkonzentration bei OGT minus Peptidkonzentration während iv-Glucose) modifiziert wird, enthüllten folgendes:

- 1) Basale Plasmaglucose, Insulin, VIP und Somatostatin unterschieden sich bei Schein- und Occ-Hunden nicht.
- 2) Nach OGT war bei den Occ-Hunden die Plasmaglucose erhöht, während Plasmainulin merklich herabgesetzt war. VIP und Somatostatin waren nahezu unverändert.
- 3) Nur die integrierte Insulinfreisetzung war verschlechtert, wenn man die entero-insuläre Achse betrachtet, wogegen integriertes VIP und Somatostatin unverändert waren.

Daraus wurde gefolgert:

- a) Das Okklusionsverfahren beim Hund hat die Eigenschaft, das pankreatische acinäre Gewebe und die entero-insuläre Achse von Insulin subtotal zu zerstören (letzteres geschieht auf noch unbekanntem Weg).
- b) Die Okklusionstechnik kann ein nützliches Hilfsmittel für die "Incretin"-Forschung sein.
- c) VIP und Somatostatin sprechen nicht auf erhöhte Blutglucose an und dürfen keine Rolle im "Incretin"-Konzept der enteralen B-Zellen-Modulation spielen.

LITERATUR

1. Bataille, D., C. Jaurrousse, N. Vauclin, C. Gespach and G. Rosselin: Effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) and gastric inhibitory peptide (GIP) on insulin and glucagon release by perfused newborn rat pancreas. In: Glucagon: Its role in Physiology and Clinical Medicine, edited by P. P. Foa, J. S. Bajaj, and N. L. Foa. New York, Heidelberg, Berlin: Springer, 1977, pp. 255 - 269.
2. Chayvialle, J. A., M. Miyata, P. L. Rayford and J. C. Thompson: Effects of test meal, intragastric nutrients, and intraduodenal bile on plasma concentration of immunoreactive somatostatin and vasoactive intestinal peptide in dogs. *Gastroenterology* 79: 844 - 852, 1980.
3. Creutzfeldt, W.: The incretin concept today. *Diabetologia* 16: 75 - 85, 1979.
4. Creutzfeldt, W., R. Ebert, M. Nauck and F. Stöckmann: Disturbances of the entero-insular axis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 82: 111 - 119, 1983.
5. DeBenneville, P., W. J. Godfrey, H. J. Sims and A. R. Imondi: New substrates for a pancreatic exocrine function test. *J Med Chem* 15: 1098 - 1100, 1972.
6. Engelhardt, W. and P. O. Schwille: Improved radioimmunoassay for somatostatin in unextracted plasma - effects of an acidic assay diluent. *IRCS Med Sci Biochem* 11: 581 - 582, 1983.
7. Freudiger, U. and B. Bigler: Die Diagnose der chronischen exokrinen Pankreasinsuffizienz mit dem PABA-Test. *Kleintierpraxis* 22: 73 - 79, 1975.
8. Gebhardt, C. and M. Stolte: Pankreasgang-Okklusion durch Injektion einer schnellhärtenden Aminosäurelösung. *Langenbecks Arch Klin Chir* 346: 149 - 166, 1978.
9. Ghatel, M. A., L. O. Uttenthal, N. D. Christofides, M. G. Bryant and S. R. Bloom: Molecular forms of human enteroglucagon in tissue and plasma: plasma responses to nutrient stimuli in health and in disorders of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 488 - 495, 1983.

10. Herbert, V., L. Lau, C. W. Gottlieb and S. J. Bleicher: Coated charcoal immunoassay of insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 25: 1375 - 1384, 1965.
11. Isaksson, G., J. Lundquist and I. Ihse: Effects on the exocrine and endocrine pancreas of duct occlusion with two different tissue glues in the rat. *Europ Surg Res* 15: 136 - 144, 1983.
12. Klein, P., W. Engelhardt, M. Stolte, P. O. Schwille and J. Neidhardt: Pancreatic duct occlusion in the rat - short-term effects on oral glucose tolerance and short- and long-term effects on hormone content of the pancreas. *Europ Surg Res*: in press.
13. Larsson, L. J., J. Fahrenkrug, J. J. Holst and O. B. Schaffalitzky de Muckadell: Innervation of the pancreas by vasoactive intestinal polypeptide (VIP) immunoreactive nerves. *Life Sci* 22: 773 - 780, 1978.
14. Lauritsen, K. B.: GIP, incretin and gastrointestinal disease. *Danish Med Bull* 30: 205 - 214, 1983.
15. Patel, Y. C., H. H. Zingg, D. Fitz-Patrick and C. B. Srikant: Somatostatin: some aspects of its physiology and pathophysiology. In: *Gut Hormones*, edited by S. R. Bloom and J. M. Pollak. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone, 1981, pp. 339 - 349.
16. Sachs, L.: *Statistische Auswertungsmethoden*. Heidelberg: Springer, 1972.
17. Sagor, G. R., M. G. Bryant, M. A. Ghati, R. M. Kirk and S. R. Bloom: Release of vasoactive intestinal peptide in the dumping syndrome. *Brit Med J* 282: 507 - 510, 1981.
18. Said, S. J.: VIP overview. In: *Gut Hormones*, edited by S. R. Bloom and J. M. Pollak. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone, 1981, pp. 379 - 384.

Herrn Prof. Dr. Dr. P. O. Schwille danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau K. Schwille, B. Schreiber und I. Goldberg danke ich für ihre Labor- und Schreibarbeiten.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 19. 1. 1953 als erstes Kind des Straßenwärters Johann Gumbert und seiner Ehefrau Margarete Gumbert, geb. Ackermann, in Erlangen geboren.

Von 1959 - 1963 besuchte ich die Volksschule in Hannberg, anschließend das Neue Gymnasium in Nürnberg, wo ich im Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Meinen Wehrdienst leistete ich von 1972 - 1974 in Regensburg ab.

Zunächst studierte ich an der Universität Regensburg Biologie. Dieses Studium brach ich nach drei Semestern ab, um in einem zahntechnischen Labor zu arbeiten, bis ich im Wintersemester 1978 einen Studienplatz für Zahnmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg erhielt.

Im April 1981 legte ich die Zahnärztliche Vorprüfung ab, das Staatsexamen bestand ich mit Wirkung vom 25. Januar 1984. Am 6. Februar 1984 wurde mir die Approbation als Zahnarzt erteilt.

Seit dem 25. September 1981 bin ich mit der Musikalienhändlerin Eva Schnidtmann verheiratet.

Am 8. September 1982 wurde unsere Tochter Claudia, am 31. Januar 1984 unsere Tochter Bettina geboren.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen